

Изучение развития коры головного мозга у глубоко недоношенных детей с помощью трехмерной нейросонографии

Л.А. Чугунова, М.В. Нароган, А.И. Гус

ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель исследования – определение методических приемов и эхографических нормативов для оценки формирования борозд головного мозга у глубоко недоношенных детей при трехмерной нейросонографии. В работу включены результаты 295 эхографических исследований у 40 недоношенных детей (16 – от одноплодной, 24 – от многоплодной беременности), рожденных на сроке от 25 до 31 нед беременности. Трехмерная нейросонография проводилась еженедельно, начиная с 1–3-х суток жизни новорожденного, на аппарате Voluson i (GE Healthcare, США). Изучались структуры головного мозга, сроки появления и особенности формирования борозд. При сравнительном анализе статистически значимые различия в сроках первичного выявления изучаемых борозд головного мозга у новорожденных от многоплодной и одноплодной беременностей не выявлены. Поясная борозда визуализиро-

валась в 27 нед постконцептуального возраста, верхние отделы лобной борозды – в 32 нед у 27 (67,5%), в 33 нед у 39 (97,5%) пациентов. Фрагменты теменно-затылочной и шпорной борозд визуализировались с рождения. Верхняя височная борозда в большинстве случаев отчетливо визуализировалась в 31 нед постконцептуального возраста, длинные борозды островка – в 34 нед, обонятельные борозды – в 27 нед, орбитальные борозды – в 32 нед у 5 (12,5%), в 34 нед у 39 (97,5%) пациентов. С помощью трехмерной нейросонографии выявлены эхографические критерии и особенности формирования борозд головного мозга у глубоко недоношенных детей.

Ключевые слова: ультразвуковая диагностика, трехмерная нейросонография, глубоко недоношенный новорожденный, кора головного мозга, поясная борозда, верхняя лобная борозда, теменно-затылочная

Л.А. Чугунова – к.м.н., старший научный сотрудник отделения функциональной и ультразвуковой диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. М.В. Нароган – д.м.н., ведущий научный сотрудник 1-го отделения патологии новорожденных и недоношенных детей отдела неонатологии и педиатрии ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. А.И. Гус – д.м.н., профессор, руководитель отделения ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики ФГБУ “Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Контактная информация: 117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики отдела визуальной диагностики. Чугунова Лилияна Анатольевна. Тел.: +7 (495) 438-25-29. E-mail: l_chuginova@oparina4.ru

борозда, шпорная борозда, верхняя височная борозда, обонятельная борозда, орбитальная борозда, островок, борозды островка, постконцептуальный возраст.

ВВЕДЕНИЕ

Поверхность коры больших полушарий головного мозга состоит из борозд и извилин, макроморфология которых индивидуальна для каждого человека [1, 2]. В настоящее время получены подтверждения наличия взаимосвязи анатомической организации коры головного мозга с особенностями ее функционирования. Так, согласно отдельным исследованиям, проведенным в последние годы, магнитно-резонансная томография позволяет обнаружить изменения объема коры, асимметрию долей головного мозга, характерные для пациентов с такой психоневрологической патологией, как аутизм, синдром Вильямса и шизофрения [3–6]. Демонстрация подобных наблюдений у взрослых дает основание полагать, что нарушения формирования борозд и извилин, выявленные в период внутриутробного развития, могут оказаться предикторами функциональных расстройств задолго до их клинических проявлений. Однако весь спектр механизмов, отвечающих за изменения процессов формирования коры головного мозга во время внутриутробного развития и в постнатальном периоде, изучен недостаточно [1, 7].

Несмотря на значительное количество исследований в научной зарубежной литературе, посвященных изучению строения и развития головного мозга у плодов и новорожденных, диагностические возможности трехмерной нейросонографии в оценке созревания коры головного мозга у глубоко недоношенных детей отражены лишь в единичных публикациях [8–12]. В связи с этим изучение данного вопроса представляется весьма актуальным. Рождение глубоко недоношенных детей приходится на период с 22 по 31 нед беременности, в связи с чем начальное постнатальное их развитие совпадает с периодом интенсивного формирования коры головного мозга. А именно в этот период развитие глубоко недоношенных детей проходит в госпитальных условиях на фоне длительной интенсивной терапии. Современным методом, способным визуа-

лизировать строение коры головного мозга и наблюдать за ее формированием у недоношенных детей, является трехмерная нейросонография. Трехмерная нейросонография – неинвазивный, не требующий транспортировки ребенка и длительного времени исследования метод, позволяющий уже с первых часов жизни осуществлять динамический контроль состояния и дальнейшего развития структур головного мозга. Последнее особенно важно для глубоко недоношенных детей, тем более что до настоящего времени стандартизированные критерии оценки структур коры у глубоко недоношенных детей отсутствуют [13].

Целью нашего исследования являлось определение методических приемов и эхографических нормативов для оценки формирования борозд головного мозга у глубоко недоношенных детей при трехмерной нейросонографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работу включены результаты 295 ультразвуковых исследований у 40 недоношенных детей (16 – от одноплодной, 24 – от многоплодной беременности), рожденных на сроке от 25 до 31 нед беременности в ФГБУ НЦАГиП им. Кулакова в период с февраля 2014 по январь 2016 г. Гестационный срок устанавливался согласно первому дню менструации и подтверждался данными антенатального ультразвукового исследования, проведенного в I триместре беременности. Из них 1 ребенок родился самопроизвольно и 39 детей путем операции кесарева сечения. Масса тела при рождении у обследованных пациентов варьировала от 640 до 1 490 г, в среднем составляя $1\,133 \pm 226$ г ($M \pm \sigma$). Оценка физических параметров недоношенных детей при рождении проводилась по процентильным графикам Фентона [14]. В исследование включались дети с массой тела при рождении, длиной и окружностью головы, превышающими 10-й процентиль.

В рамках данной работы еженедельно проводилась трехмерная нейросонография через большой родничок, начиная с 1–3-х суток жизни новорожденного. В анализ включены результаты исследования до 36–40 нед постконцептуального возраста

ребенка. (В неонатологии и педиатрии для характеристики возраста при рождении принято использовать термин “гестационный возраст”, а далее – “постконцептуальный возраст”, который характеризует возраст недоношенного ребенка, начиная от зачатия [11].)

Критериями исключения были: задержка внутриутробного роста, врожденные пороки центральной нервной системы, внутрижелудочковые кровоизлияния II и III степени, перивентрикулярная лейкомаляция, наличие других тяжелых деструктивных изменений в веществе головного мозга, хирургические болезни.

Тяжесть состояния в неонатальном периоде у большинства глубоко недоношенных детей была обусловлена дыхательными нарушениями за счет респираторного дистресс-синдрома и (или) врожденной пневмонии. У 4 (10,0%) недоношенных наблюдалось развитие врожденного сепсиса. При этом 1/3 пациентов потребовали проведения кардиотонической поддержки в первые дни жизни в связи с артериальной гипотонией. В дальнейшем бронхолегочная дисплазия средней или тяжелой степени сформировалась у 7 (17,5%) детей. Гемодинамически значимый открытый артериальный проток диагностирован у 3 (7,5%) детей, у всех пациентов проведено его успешное медикаментозное закрытие. У 4 (10,0%) детей состояние в неонатальном периоде осложнилось развитием некротизирующего энтероколита 2-й стадии, не потребовавшего хирургического вмешательства. После проведения лечения и выхаживания все недоношенные дети были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии.

Ультразвуковое исследование проводилось с помощью аппарата Voluson i (GE Healthcare, США) с использованием конвексного трехмерного датчика с частотой 5–9 МГц. В режиме двумерной эхографии устанавливалось окно интереса, которое включало в себя максимально возможное отображение головного мозга, при котором границами изображения служили контуры черепа исследуемого. Получение такой эхографической картины необходимо для дальнейшего сравнительного анализа архивированных трехмерных файлов. После активации трехмерного режима на экране отображались три ортогональные плоско-

сти визуализации головного мозга (много-срезовый (мультипланарный) (*multiplanar imaging*) трехмерный режим). Подбирался максимальный угол сканирования для наилучшего изображения изучаемых структур, величина которого зависела от объема головы. Мультипланарный режим является стандартным трехмерным представлением в трех взаимно перпендикулярных плоскостях (срезы А, В и С). В данном режиме, перемещая точку интереса, мы визуализировали интересующую структуру головного мозга сразу в трех плоскостях.

Все результаты были получены с помощью прикроватного исследования, не потребовавшего транспортировки недоношенного ребенка. Процедура проведения трехмерной нейросонографии занимала около 2 мин. Это позволяло получить эхографические изображения головного мозга в сагиттальной, коронарной и аксиальной плоскостях, которые подвергались архивации. Затем полученные файлы детально анализировались в мультипланарном режиме. В коронарной проекции изучались обонятельные и орбитальные борозды, а также этапы закрытия островка. Изучение поясной, лобной, теменно-затылочной, шпорной, верхней височной борозд, а также борозд островка проводилось в сагиттальной и коронарной проекциях. Поиск места визуализации борозд осуществлялся согласно их анатомической локализации. Для оценки структуры борозд мы определили следующие признаки: визуализация гиперэхогенности в проекции будущей борозды, появление четкого эхографического контура борозды, наличие фрагментации борозды, возникновение изгибов борозды и, в дальнейшем, вторичных и третичных борозд.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью программного пакета модулей Statistica 7.0. Количественные параметры, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде среднего значения (M), стандартного отклонения (σ), минимального и максимального значений. Количественные значения, подчиняющиеся ненормальному распределению, представлены в виде медианы, 25–75-го перцентилей, минимального и максимального значений. Для оценки различий между группами использовались критерии Манна–Уитни и χ^2 . Достоверность

различий показателей определялась при уровне значимости $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая данные литературы о влиянии многоплодности на сроки выявления борозд головного мозга у плодов и новорожденных [15, 16], все обследуемые дети были разделены на две группы. В 1-ю группу было включено 16 недоношенных от

одноплодной беременности, которым проведено 154 эхографических исследования. Во 2-ю группу вошли 24 пациента от многоплодной беременности, им проведено 141 эхографическое исследование (табл. 1). При сравнительном анализе статистически значимые различия в сроках первичного выявления изучаемых борозд головного мозга у новорожденных от многоплодной и одноплодной беременностей не выявлены (табл. 2).

Таблица 1. Количественное распределение новорожденных по группам в зависимости от срока рождения

Гестационный возраст при рождении, нед	1-я группа (новорожденные от одноплодной беременности) (n = 16)	2-я группа (новорожденные от многоплодной беременности) (n = 24)
25–27	4	6
28–31	12	18

Таблица 2. Сроки первичного выявления борозд головного мозга при трехмерной нейросонографии у глубоко недоношенных детей, рожденных от многоплодной и одноплодной беременностей

Название борозды	Сроки выявления, нед	
	1-я группа (новорожденные от одноплодной беременности) (n = 16)	2-я группа (новорожденные от многоплодной беременности) (n = 24)
Поясная борозда	27	27
	27–27	27–27
	26–27	27–27
Вторичные борозды поясной борозды	32	32
	32–32	32–32
	31–33	30–33
Верхние отделы лобной борозды	32	32
	32–32	32–32
	31–34	31–33
Верхняя височная борозда	28	28
	26–28	27–28
	25–28	27–28
Обонятельная борозда	28	27
	27–28	27–27
	27–29	27–27
Длинные борозды островка	31	31
	31–32	32–32
	30–33	31–33
Короткие борозды островка	34	34
	34–34	34–34
	32–35	33–35
Орбитальная борозда	34	34
	34–34	34–34
	32–36	32–35

Примечание: количественные параметры представлены в виде медианы (первая строка ячейки), 25–75-го перцентилей (вторая строка ячейки), минимального – максимального значений (третья строка ячейки).

Из 40 новорожденных 10 были рождены на сроке менее 28 нед гестации, из них в 1-й группе – 4, во 2-й группе – 6 (различия недостоверны). Согласно литературным данным, сроки эхографического выявления поясной борозды приходятся на гестационный возраст 24–26 нед [8]. В связи с этим именно у этих пациентов мы посчитали целесообразным определить начало визуализации поясной борозды. В нашем исследовании было обнаружено, что отчетливая визуализация данной структуры в парасагиттальной плоскости сканирования приходилась на возраст 27 нед. Эхографически поясная борозда у большинства детей представляла собой линию, повторяющую контур колена и тела мозолистого тела. У всех детей, рожденных после 27 нед гестации, поясная борозда визуализировалась. По мере увеличения возраста ребенка форма борозды изменялась. После 29 нед поясная борозда формировала свои изгибы. У одного недоношенного ребенка, родившегося на 25-й нед, данная борозда в виде фрагментов была выявлена раньше – в 26 нед постконцептуального возраста. У 6 пациентов (4 от одноплодной и 2 от многоплодной беременности) левая поясная борозда оставалась фрагментированной к 29-й нед постконцептуального возраста (различия недостоверны).

К 31-й нед постконцептуального возраста у 16 из 40 (40,0%) обследованных пациентов при ультразвуковом исследовании начинали появляться вторичные борозды

поясной борозды, к 32-й нед они определялись у 32 (80,0%) пациентов. В 33 нед вторичные борозды поясной борозды выявлялись у всех находившихся под наблюдением детей (100,0%).

Начало формирования вторичных борозд поясной борозды в большинстве случаев совпадало с началом формирования верхних отделов лобной борозды. Так, лобная борозда визуализировалась в 32 нед постконцептуального возраста у 27 (67,5%) пациентов, а в 33 нед – практически у всех (39) обследуемых (97,5%).

Этапы формирования поясной и лобной борозд представлены в табл. 3.

Теменно-затылочная и шпорная борозды располагаются на медиальной поверхности затылочной доли под острым углом друг к другу. При сагиттальном сканировании их фрагменты визуализировались с рождения. Четкие контуры борозды приобретали к 28-й нед. В нашем исследовании эти структуры до 28 нед в большинстве случаев визуализировались прямыми и в дальнейшем приобретали изгибы (рис. 1). В большинстве случаев к 34–36-й нед постконцептуального возраста обе борозды имели извитость и признаки формирования вторичных борозд.

Верхняя височная борозда в коронарном срезе в некоторых случаях визуализировалась уже в 25 нед. Однако в парасагиттальном срезе данная борозда, располагаясь параллельно заднему контуру островка, в сроке 26–27 нед была нечеткой, с размытыми

Таблица 3. Этапы формирования поясной борозды и верхних отделов лобной борозды у глубоко недоношенных детей, выявленные с помощью трехмерной нейросонографии

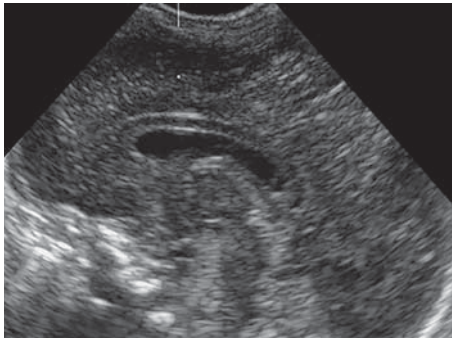
Постконцептуальный возраст, эхографические признаки	Графическое изображение	Эхографическое изображение
26 нед Эхогенность в проекции поясной борозды или визуализация ее фрагментов Лобная борозда не визуализируется		 26 нед

Таблица 3 (продолжение).

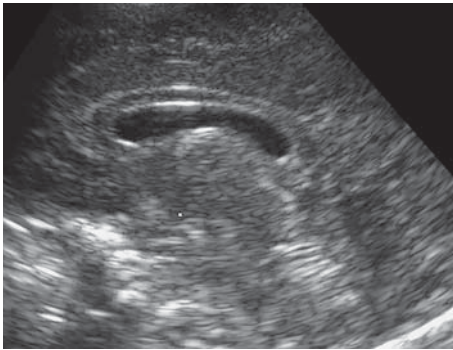
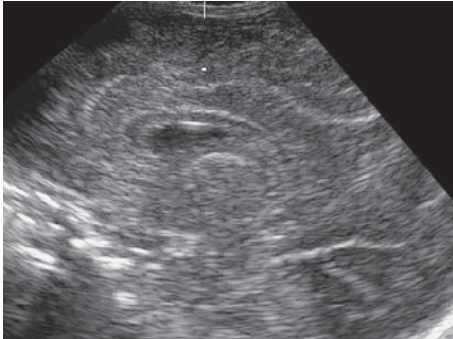
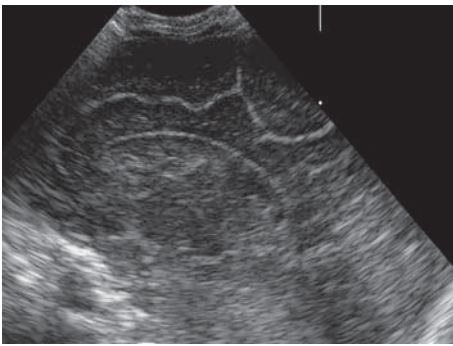
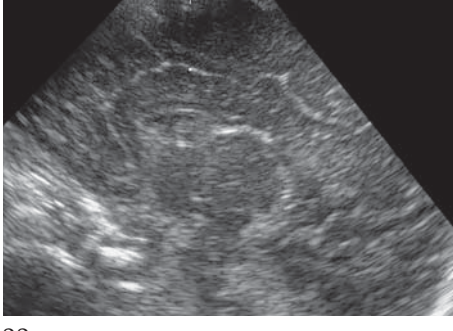
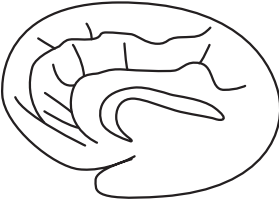
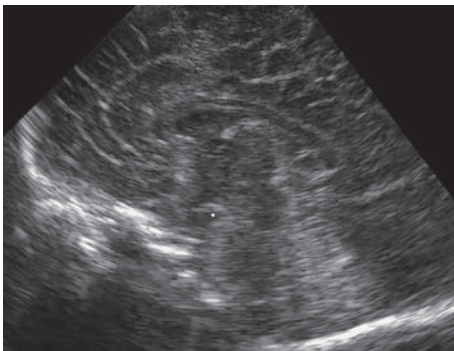
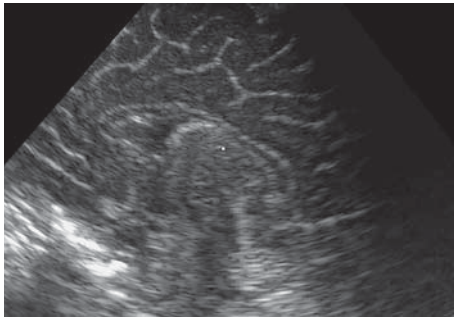
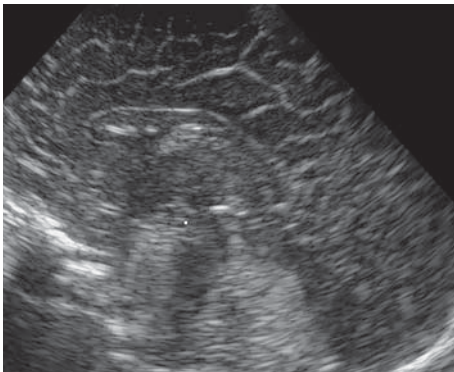
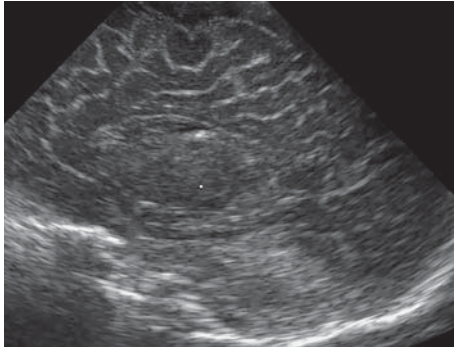
Постконцептуальный возраст, эхографические признаки	Графическое изображение	Эхографическое изображение
27–30 нед Визуализация поясной борозды с последующим формированием изгибов Лобная борозда четко не определяется		 27 нед
		 30 нед
31–33 нед Поясная борозда с выраженными множественными изгибами, появляются вторичные борозды Появление верхних отделов лобной борозды		 31 нед
		 33 нед

Таблица 3 (окончание).

Постконцептуальный возраст, эхографические признаки	Графическое изображение	Эхографическое изображение
34–35 нед Выраженность вторичных борозд поясной борозды (веерообразное расположение) Выраженность лобной борозды, начало формирования вторичных борозд		 35 нед
36 нед Выраженность вторичных борозд поясной и лобной борозд (формирование вида паутины)		 36 нед
37–40 нед Выраженность вторичных и третичных борозд поясной и лобной борозд (вид паутины)		 37 нед  39 нед

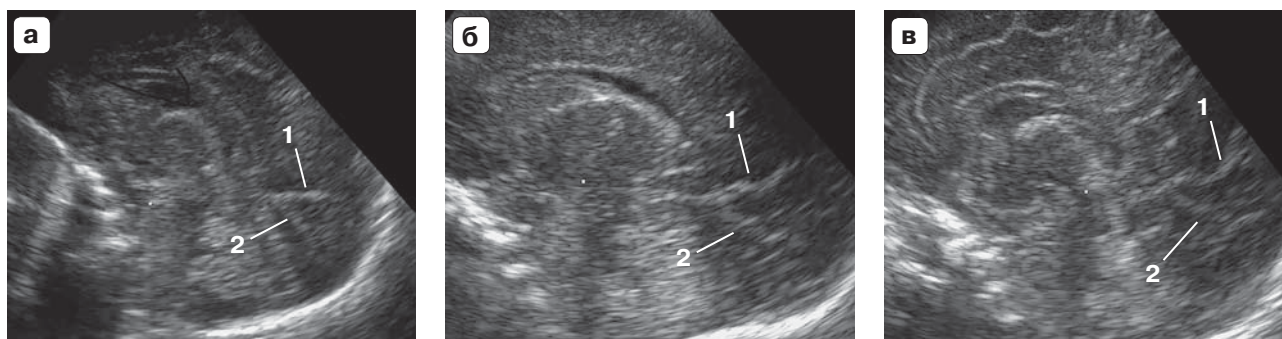


Рис. 1. Эхографические изображения теменно-затылочной и шпорной борозд в различные сроки постконцептуального возраста у глубоко недоношенных детей, выявленные с помощью трехмерной нейросонографии в сагиттальной проекции. а – 28 нед, б – 32 нед, в – 34 нед. 1 – теменно-затылочная борозда, 2 – шпорная борозда.

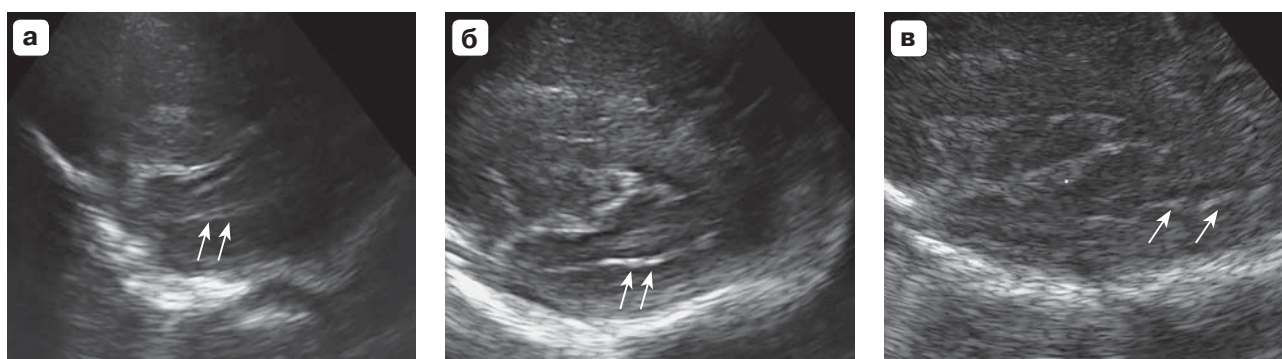


Рис. 2. Эхографические изображения верхней височной борозды в различные сроки постконцептуального возраста у глубоко недоношенных детей, выявленные с помощью трехмерной нейросонографии в парасагитальной проекции. а – 28 нед, б – 31 нед, в – 34 нед. Стрелками отмечена верхняя височная борозда.

прерывистыми контурами (рис. 2). К 31-й нед в большинстве случаев она становилась отчетливой, прямой, а к 34-й нед отмечалось формирование ее изгибов.

Развитие островковой доли (островка) также имело определенную последовательность (рис. 3). В сроке 30–31 нед происходило закрытие островка, менялась его форма, появлялись единичные длинные борозды, которые в этом сроке еще могли иметь нечеткое и фрагментарное изображение. В 34 нед уже четко визуализировались нес-

колько длинных борозд островка и у большинства пациентов начинали появляться короткие борозды.

Обонятельные борозды, располагающиеся по обе стороны от межполушарной щели на нижней поверхности лобной доли, в коронарной плоскости визуализировались при ультразвуковом исследовании с 27 нед (рис. 4). Орбитальные борозды располагались латеральнее от обонятельных борозд. У 5 (12,5%) пациентов они определялись в 32 нед, у большинства (39 – 97,5%) – в 34 нед.

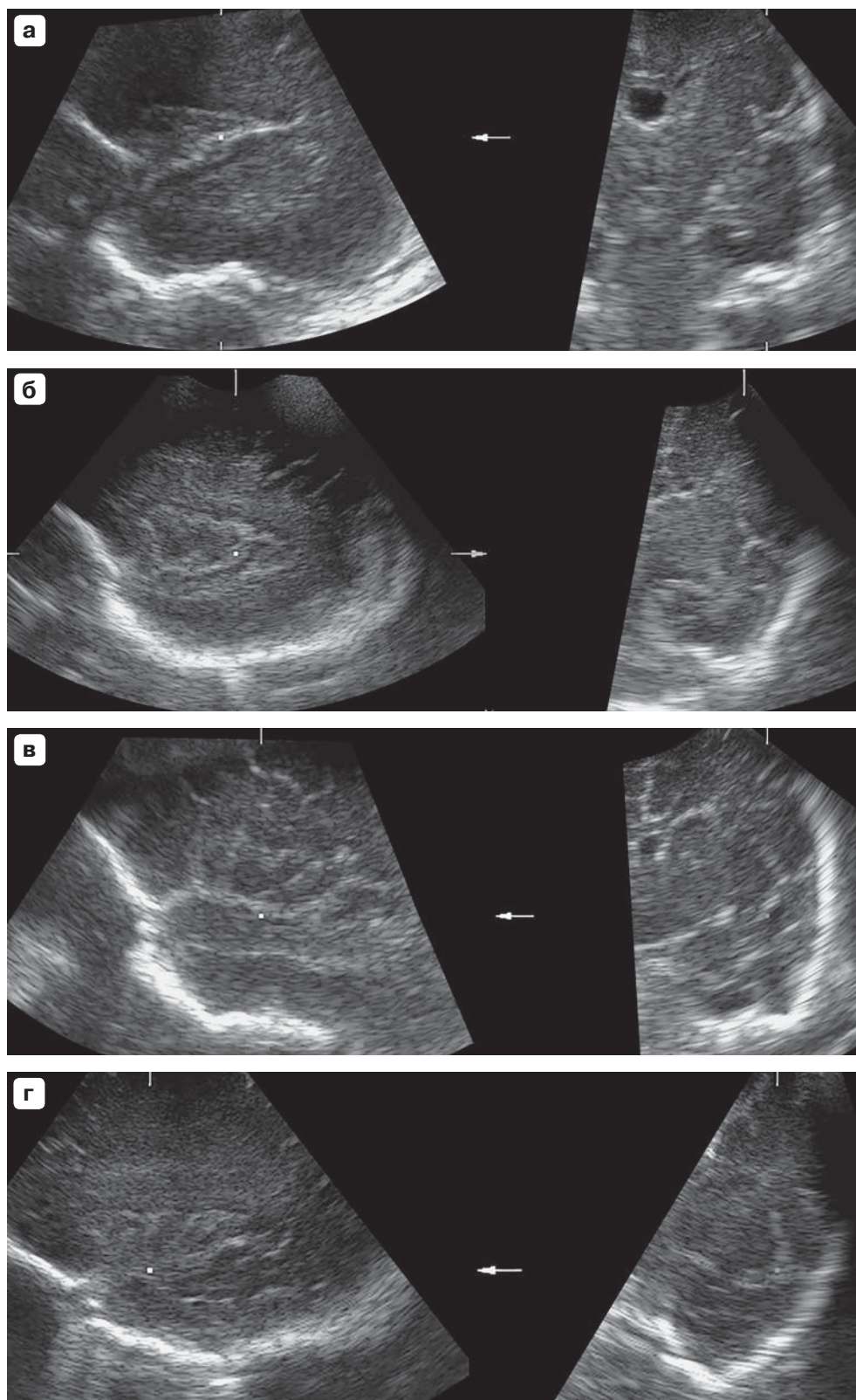


Рис. 3. Эхографические изображения островка в различные сроки постконцептуального возраста у глубоко недоношенных детей, выявленные с помощью трехмерной нейросонографии (парасагиттальная и коронарная проекции). а – 27 нед. Островок открыт. б – 31 нед. Закрытие островка. в – 33 нед. Длинные борозды островка. г – 37 нед. Выраженность борозд островка.

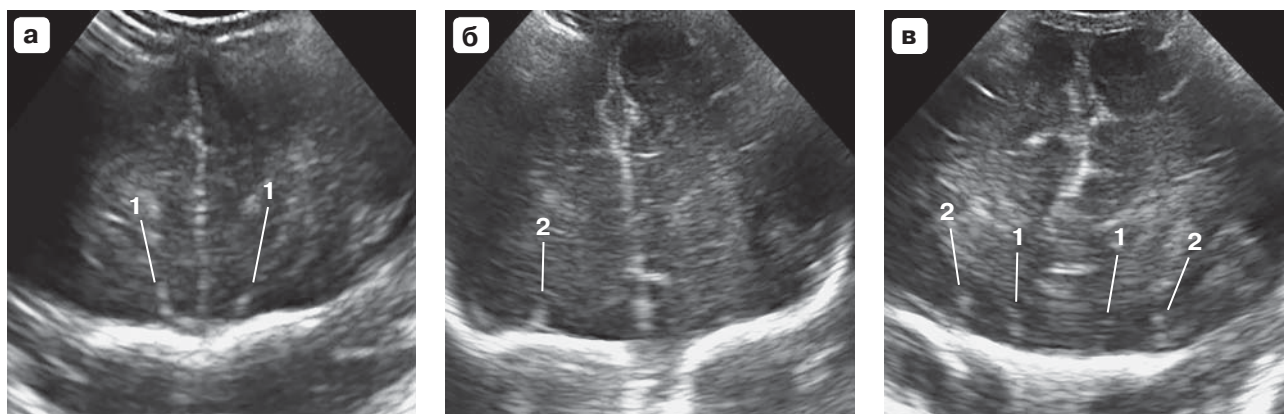


Рис. 4. Эхографические изображения обонятельных и орбитальных борозд в различные сроки постконцептуального возраста у глубоко недоношенных детей, выявленные с помощью трехмерной нейросонографии в коронарной проекции. 1 – обонятельная борозда, 2 – орбитальная борозда. а – 27 нед, б – 32 нед, в – 37 нед.

ОБСУЖДЕНИЕ

Этапы развития борозд и извилин головного мозга происходят в определенной последовательности и являются своеобразным маркером онтогенеза головного мозга плода (новорожденного). Нарушение этих этапов вследствие генетических дефектов и (или) воздействия вредных факторов может привести к мальформациям развития коры, определяющим неблагоприятный прогноз для неврологического развития ребенка [17].

В мировой литературе имеются публикации, посвященные изучению процессов формирования коры головного мозга как на уровне анатомического исследования его структур, так и с помощью методов визуализации [18–23]. По данным некоторых авторов, на формирование борозд головного мозга могут влиять различные факторы, в том числе многоплодность. Так, исследуя плоды *post-mortem*, J.G. Chi et al. [1] выявили точные сроки анатомического выявления первичных (в 20 нед), вторичных (в 32 нед) и третичных (ближе к доношенному сроку) борозд. При этом было отмечено более позднее, но гармоничное развитие борозд у близнецов по сравнению с плодами от одноплодной беременности [1]. D. Levine, P.D. Barnes [16] в своем исследовании отмечали отставание в развитии некоторых борозд у плодов от многоплодной беременности на 3 нед по сравнению с плодами от одноплодной беременности. Однако в нашем исследовании не выявлено достоверных раз-

личий по времени появления борозд головного мозга у недоношенных детей от одноплодной и многоплодной беременности.

В процессе исследования нами были отмечены некоторые различия в эхографическом изображении борозд у разных пациентов, такие как более выраженное проявление борозды с какой-то одной стороны, наличие фрагментарности борозд, различная выраженность их изгибов. Нельзя исключить, что такие отличия в структуре и формировании борозд, особенно второго и третьего порядков, могут быть связаны с индивидуальными особенностями, что описано рядом авторов на основании морфологических и МР-исследований [24, 25]. Однако более детальная характеристика формирования борозд и оценка значимости данных признаков требуют проведения дальнейших исследований.

Выявленные в нашей работе сроки формирования поясной борозды отличались на 1–2 нед от результатов, полученных рядом других авторов [18–23]. Возможно, это связано с различной интерпретацией изображения борозды. В проведенном нами исследовании появление борозды определялось, если визуализировался ее четкий эхографический контур, в то время как другие авторы даже расплывчатую зону гиперэхогенности могли рассматривать как сформированную борозду [19]. Согласно полученным данным у 6 недоношенных детей левая поясная борозда оставалась фрагментированной к 29-й нед постконцептуального возраста. Значение явления сохраняющейся

фрагментации поясной борозды, по-видимому, требует дальнейшего изучения.

У обследованных недоношенных детей появление вторичных борозд поясной борозды в большинстве случаев совпадало с началом формирования верхних отделов лобных борозд, приходя на 31–32-ю нед постконцептуального возраста. Выявленная закономерность может быть предложена в качестве маркера, определяющего важный этап формирования коры головного мозга.

Необходимо отметить, что сроки закрытия островка по нашим данным были сравнимы с результатами других исследований [21]. В 31 нед практически у всех детей выявлялась центральная борозда островка, которая могла быть еще нечеткой и фрагментированной. К 34 нед визуализировалось несколько длинных борозд островка и у большинства пациентов начинали появляться короткие борозды. Полученные данные согласуются с результатами одних работ [1, 21], но отличаются от мнения других авторов, определяющих появление борозд островка в более ранние сроки [19].

Согласно данным различных авторов, шпорная и теменно-затылочная борозды при ультразвуковом исследовании плодов выявляются достаточно рано – с 18–20-й нед [18–22]. В нашем исследовании фрагментарное изображение данных борозд на эхограммах в сагиттальной плоскости было визуализировано с рождения.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что преимущества трехмерной нейросонографии, а именно возможность за короткое время получить эхографическое изображение головного мозга в трех плоскостях с помощью виртуальной оценки трехмерных файлов и детально проанализировать полученные данные, подтверждают целесообразность использования данного метода для оценки развития структур головного мозга в постнатальном периоде. Полученные с помощью трехмерной нейросонографии эхографические критерии, отражающие особенности формирования борозд головного мозга у глубоко недоношенных детей, позволяют представить ультразвуковую семиотику коры головного мозга на различных этапах ее постнатального развития в возрастном диапазоне 25–40 нед постконцептуального возраста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chi J.G., Dooling E.C., Gilles F.H. Gyrar development of the human brain // *Ann. Neurol.* 1977. V. 1. No. 1. P. 86–93.
2. Ono M., Kubik S., Abernathy C.D. Atlas of the Cerebral Sulci. NY: Thieme, 1990. 218 p.
3. Galaburda A.M., Bellugi U.V. Multi-level analysis of cortical neuroanatomy in Williams syndrome // *J. Cogn. Neurosci.* 2000. V. 12. Suppl. 1. P. 74–88.
4. Van Essen D.C., Dierker D., Snyder A.Z., Raichle M.E., Reiss A.L., Korenberg J. Symmetry of cortical folding abnormalities in Williams syndrome revealed by surface-based analyses // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. No. 20. P. 5470–5483.
5. Cachia A., Paillere-Martinot M.L., Galinowski A., Januel D., de Beaurepaire R., Bellivier F., Artiges E., Andoh J., Bartres-Faz D., Duchesnay E., Riviere D., Plaze M., Mangin J.F., Martinot J.L. Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations // *Neuroimage.* 2008. V. 39. No. 3. P. 927–935.
6. Nordahl C.W., Dierker D., Mostafavi I., Schumann C.M., Rivera S.M., Amaral D.G., Van Essen D.C. Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. No. 43. P. 11725–11735.
7. Garel C., Chantrel E., Brisse H., Elmaleh M., Luton D., Oury J.F., Sebag G., Hassan M. Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MR imaging // *AJNR.* 2001. V. 22. No. 1. P. 184–189.
8. Pistorius L.R., Stoutenbeek P., Groenendaal F., de Vries L., Manten G., Mulder E., Visser G. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2010. V. 36. No. 6. P. 700–708. Doi: 10.1002/uog.7705.
9. Klebermass-Schrehof K., Moerth S., Vergesslich-Rothschild K., Fuiko R., Brandstetter S., Jilma B., Berger A., Haiden N. Regional cortical development in very low birth weight infants with normal neurodevelopmental outcome assessed by 3D-ultrasound // *J. Perinatol.* 2013. V. 33. No. 7. P. 533–537.
10. Larroque B., Ancel P.Y., Marret S., Marchand L., Andre M., Arnaud C., Pierrat V., Roze J.C., Messer J., Thiriez G., Burguet A., Picaud J.C., Breart G., Kaminski M.; EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study // *Lancet.* 2008. V. 371. No. 9615. P. 813–820. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60380-3.
11. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. Неврология недоношенных детей. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 352 с.
12. Некрасова Е.С. Осмотр центральной нервной системы плода в ходе рутинного ультразвукового исследования в 18–22 нед беременности // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2011. № 2. С. 14–22.
13. Володин Н.Н., Митьков В.В., Зубарева Е.А., Рогаткин С.О., Потапова О.В., Акбашева Н.Г. Стандартизация протокола ультразвукового

- исследования головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 4. С. 74–76.
14. Fenton Preterm Growth Chart webpage / University of Calgary. Режим доступа: // <http://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart>, свободный. Загл. с экрана. 20.12.2016.
 15. Worthen N.J., Gilbertson V., Lau C. Cortical sulcal development seen on sonography: relationship to gestational parameters // J. Ultrasound Med. 1986. V. 5. No. 3. P. 153–156.
 16. Levine D., Barnes P.D. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging // Radiology. 1999. V. 210. No. 3. P. 751–758.
 17. Dubois J., Benders M., Borradori-Tolsa C., Cachia A., Lazeyras F., Ha-Vinh Leuchter R., Sizonenko S.V., Warfield S.K., Mangin J.F., Huppi P.S. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development // Brain. 2008. V. 131. No. 8. P. 2028–2041.
 18. Dorovini-Zis K., Dolman C.L. Gestational development of brain // Arch. Pathol. Lab. Med. 1977. V. 101. No. 4. P. 192–195.
 19. Cohen-Sacher B., Lerman-Sagie T., Lev D., Malinger G. Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2006. V. 27. No. 5. P. 494–502.
 20. Воеводин С.М., Озерова О.Е. Нормальная эхографическая анатомия головного мозга у новорожденных разного гестационного возраста // Акушерство и гинекология. 1991. № 6. С. 33–42.
 21. Huang C.C., Yeh T.F. Assessment of gestational age in newborns by neurosonography // Early Hum. Dev. 1991. V. 25. No. 3. P. 209–220.
 22. Monteagudo A., Timor-Tritsch I.E. Development of fetal gyri, sulci and fissures: a transvaginal sonographic study // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1997. V. 9. No. 4. P. 222–228.
 23. Чугунова Л.А., Нароган М.В., Воеводин С.М. Эхографические особенности анатомии головного мозга глубоко недоношенных новорожденных // Акушерство и гинекология. 2015. № 7. С. 15–20.
 24. Байбаков С.Е. Индивидуальная анатомическая изменчивость головного мозга детей грудного возраста (8 мес) // Вестник ТГУ. 2012. Т. 17. № 1. С. 277–280.
 25. Проценко Е.В., Васильева М.Е., Перетятко Л.П., Малышкина А.И. Морфологические изменения вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса больших полушарий головного мозга у плодов человека и новорожденных с 22-й по 40-ю недели пренатального онтогенеза // Онтогенез. 2014. Т. 45. № 5. С. 349–354.
 3. Galaburda A.M., Bellugi U.V. Multi-level analysis of cortical neuroanatomy in Williams syndrome // J. Cogn. Neurosci. 2000. V. 12. Suppl. 1. P. 74–88.
 4. Van Essen D.C., Dierker D., Snyder A.Z., Raichle M.E., Reiss A.L., Korenberg J. Symmetry of cortical folding abnormalities in Williams syndrome revealed by surface-based analyses // J. Neurosci. 2006. V. 26. No. 20. P. 5470–5483.
 5. Cachia A., Paillere-Martinot M.L., Galinowski A., Januel D., de Beaurepaire R., Bellivier F., Artiges E., Andoh J., Bartres-Faz D., Duchesnay E., Riviere D., Plaze M., Mangin J.F., Martinot J.L. Cortical folding abnormalities in schizophrenia patients with resistant auditory hallucinations // Neuroimage. 2008. V. 39. No. 3. P. 927–935.
 6. Nordahl C.W., Dierker D., Mostafavi I., Schumann C.M., Rivera S.M., Amaral D.G., Van Essen D.C. Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry // J. Neurosci. 2007. V. 27. No. 43. P. 11725–11735.
 7. Garel C., Chantrel E., Brisse H., Elmaleh M., Luton D., Oury J.F., Sebag G., Hassan M. Fetal cerebral cortex: normal gestational landmarks identified using prenatal MR imaging // AJNR. 2001. V. 22. No. 1. P. 184–189.
 8. Pistorius L.R., Stoutenbeek P., Groenendaal F., de Vries L., Manten G., Mulder E., Visser G. Grade and symmetry of normal fetal cortical development: a longitudinal two- and three-dimensional ultrasound study // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010. V. 36. No. 6. P. 700–708. Doi: 10.1002/uog.7705.
 9. Klebermass-Schrehof K., Moerth S., Vergesslich-Rothschild K., Fuiko R., Brandstetter S., Jilma B., Berger A., Haiden N. Regional cortical development in very low birth weight infants with normal neurodevelopmental outcome assessed by 3D-ultrasound // J. Perinatol. 2013. V. 33. No. 7. P. 533–537.
 10. Larroque B., Ancel P.Y., Marret S., Marchand L., Andre M., Arnaud C., Pierrat V., Roze J.C., Messer J., Thiriez G., Burguet A., Picaud J.C., Breart G., Kaminski M.; EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study // Lancet. 2008. V. 371. No. 9615. P. 813–820. Doi: 10.1016/S0140-6736(08)60380-3.
 11. Palchik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. Preterm Infants Neurology. Moscow: MEDpress-inform, 2014. 352 p. (Book in Russian)
 12. Nekrasova E.S. Examination of the fetal central nervous system during the routine ultrasound screening at 18–22 weeks of pregnancy // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2011. No. 2. P. 14–22. (Article in Russian)
 13. Volodin N.N., Mitkov V.V., Zubareva E.A., Rogatkin S.O., Potapova O.V., Akbasheva N.G. Brain echography protocol standardization in newborns and early age children // Ultrasound and Functional Diagnostics. 2001. No. 4. P. 74–76. (Article in Russian)
 14. Fenton Preterm Growth Chart webpage / University of Calgary. <http://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart> (2013, accessed 20.08.2016).

REFERENCES

1. Chi J.G., Dooling E.C., Gilles F.H. Gyral development of the human brain // Ann. Neurol. 1977. V. 1. No. 1. P. 86–93.
2. Ono M., Kubik S., Abernathey C.D. Atlas of the Cerebral Sulci. NY: Thieme, 1990. 218 p.

15. Worthen N.J., Gilbertson V., Lau C. Cortical sulcal development seen on sonography: relationship to gestational parameters // *J. Ultrasound Med.* 1986. V. 5. No. 3. P. 153–156.
16. Levine D., Barnes P.D. Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging // *Radiology.* 1999. V. 210. No. 3. P. 751–758.
17. Dubois J., Benders M., Borradori-Tolsa C., Cachia A., Lazeyras F., Ha-Vinh Leuchter R., Sizonenko S.V., Warfield S.K., Mangin J.F., Huppi P.S. Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development // *Brain.* 2008. V. 131. No. 8. P. 2028–2041.
18. Dorovini-Zis K., Dolman C.L. Gestational development of brain // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1977. V. 101. No. 4. P. 192–195.
19. Cohen-Sacher B., Lerman-Sagie T., Lev D., Malinger G. Sonographic developmental milestones of the fetal cerebral cortex: a longitudinal study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006. V. 27. No. 5. P. 494–502.
20. Voevodin S.M., Ozerova O.E. Normal sonographic anatomy of the brain in newborn infants of different gestational age // *Obstetrics and Gynecology.* 1991. No. 6. P. 33–42. (Article in Russian)
21. Huang C.C., Yeh T.F. Assessment of gestational age in newborns by neurosonography // *Early Hum. Dev.* 1991. V. 25. No. 3. P. 209–220.
22. Monteagudo A., Timor-Tritsch I.E. Development of fetal gyri, sulci and fissures: a transvaginal sonographic study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997. V. 9. No. 4. P. 222–228.
23. Chugunova L.A., Narogan M.V., Voevodin S.M. Echographic characteristics of the anatomy of the brain in very preterm infants // *Obstetrics and Gynecology.* 2015. No. 7. P. 15–20. (Article in Russian)
24. Baibakov S.E. Individual anatomic differences of brain in children of infant age (8 months) // *Tambov University Reports.* 2012. V. 17. No. 1. P. 277–280. (Article in Russian)
25. Protchenko E.V., Vasileva M.E., Peretyatko L.P., Malysheva A.I. Morphological changes in ventricular germinal zone and neocortex of the cerebral hemispheres in human fetuses and newborns on weeks 22–40 of prenatal development // *Russian Journal of Developmental Biology.* 2014. V. 45. No. 5. P. 349–354. (Article in Russian)

Study of cerebral cortex development in very preterm infants using three-dimensional neurosonography

L.A. Chugunova, M.V. Narogan, A.I. Gus

Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

L.A. Chugunova – M.D., Ph.D., Senior Researcher, Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow. M.V. Narogan – M.D., Ph.D., Leading Researcher, Department of Newborns and Premature Infants Pathology, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow. A.I. Gus – M.D., Ph.D., Professor, Head of Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow.

Aim of the study was to establish methodological procedures and standards for evaluating cerebral gyri and sulci formation in very preterm infants using three-dimensional neurosonography. 40 preterm infants (16 from singleton and 24 from a multiple pregnancy) born during the period from 25 to 31 week of gestation were investigated (295 ultrasound examinations in total). Three-dimensional neurosonography was performed weekly starting from 1–3 days of newborn life (Voluson i, GE Healthcare, USA). Cerebral structures, timing of appearance, and peculiarities of sulci formation were studied. Cingulate sulcus was visualized at 27 week of postconceptional age, superior frontal sulcus – at 32 week in 27 (67.5%) and at 33 weeks in 39 (97.5%) patients. Fragments of parieto-occipital and calcarine sulci were visualized from the birth. Superior temporal sulcus in most cases was clearly visualized at 31 week of postconceptional age, insular sulci – at 34 weeks, olfactory sulci – at 27 week, orbital sulci – at 32 week in 5 (12.5%) and at 34 week in 39 (97.5%) patients. Statistically significant differences in terms of initial identification of studied infants brain sulci in multiple and singleton pregnancies have not been found.

Key words: *ultrasound, three-dimensional neurosonography, very preterm infant, cerebral cortex, cingulate sulcus, superior frontal sulcus, parieto-occipital sulcus, calcarine sulcus, superior temporal sulcus, olfactory sulcus, orbital sulcus, insula, insular sulci, postconceptional age.*